

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

année 1922

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

MAURICE BOSSON

De la Désintégration protéique au cours de la Spirochetose ictérigène

PATHOGÉNIE ... PRONOSTIC

Président de thèse : M. le Professeur GILBERT

PARIS

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ

13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE, 13

—
1922

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

DOYEN DE LA FACULTÉ : M. ROGER.

Anatomie
 Anatomie médico-chirurgicale.....
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie organique et chimie générale.....
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale.....
 Pathologie et thérapeutique générales.....
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale.....
 Thérapeutique
 Hygiène
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie.....
 Pathologie expérimentale et comparée.....

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance.....
 Clinique des maladies des enfants.....
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....
 Clinique des maladies du système nerveux.....
 Clinique des maladies contagieuses.....

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
 Clinique des maladies des voies urinaires.....

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile.....
 Clinique thérapeutique
 Clinique oto-rhino-laryngologique.....
 Clinique thérapeutique chirurgicale.....
 Clinique propédeutique

MM.
 NICOLAS.
 CUNEO.
 RICHET.
 André BROCA.
 DESGREZ.
 BEZANÇON.
 BRUMPT.
 Marcel LABBÉ.
 N...
 LECENE.
 LETULLE.
 PRENANT.
 RICHAUD.
 CARNOT.
 Léon BERNARD.
 BALTHAZARD.
 MENÉTRIÉR.
 ROGER.
 ACHARD.
 WIDAL.
 GILBERT.
 CHAUFFARD.
 MARFAN.
 NOBÉCOURT.

CLAUDE.
 JEANSELME.
 P. MARIE.
 TEISSIER.
 DELBET.
 LEJARS.
 HARTMANN.
 GOSSET.
 DE LAPERSONNE.
 LEGUEU.
 BRINDEAU.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 FAURE.
 Auguste BROCA.
 VAQUEZ.
 SEBIL EAU.
 DUVAL.
 SERGENT.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.
 ABRAMI.
 ALGLAVE.
 BASSET.
 BAUDOUIN.
 BLANCHETIÈRE
 BRANCA.
 CAMUS.
 CHAMPY.
 CHEVASSU.
 CHIRAY.
 CLERC.
 DEBRÉ.

DESMAREST.
 DUVOIR.
 FIESSINGER.
 GARNIER.
 GOUGEROT.
 GRÉGOIRE.
 GUENIOT.
 GUILLAIN.
 HEITZ-BOYER.
 JOYEUX.
 LABBÉ (H.).
 LAIGNEL-LAVASTINE
 LANGLOIS.

LARDENNOIS.
 LE LORIER.
 LEMIERRE.
 LEQUEUX.
 LEREBoullet.
 LERI.
 LÉVY-SOLAL.
 MATHIEU.
 METZGER.
 MOCQUOT.
 MULON.
 OKINCZYC.
 PHILIBERT.

RATHERY.
 RETTERER.
 RIBIERRE.
 ROUSSY.
 ROUVIÈRE.
 SCHWARTZ.
 STROHL.
 TANON.
 TERRIEN.
 TIFFENEAU.
 VILLARET.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRESIDENT DE THESE :

M. LE PROFESSEUR GILBERT,

Membre de l'Académie de Médecine,

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

En souvenir des sacrifices qu'elle
s'est imposée.

A MA FEMME, A MES ENFANTS

A MA SŒUR

AUX MIENS

AVANT PROPOS

La spirochétose ictérique, bien que d'individualisation récente dans le cadre de la pathologie, est actuellement bien connue dans son expression clinique, microbiologique et anatomique.

La fréquence de cette affection a fait naître en effet en quelques années un nombre considérable de travaux.

Nous nous proposons dans notre thèse d'apporter moins une revue générale de la question qu'une contribution volontairement limitée : nous envisageons plus spécialement *l'uréogenèse* au cours de la spirochétose et nous essayerons de dégager l'enseignement que cette étude comporte au point de vue pronostique.

Deux observations originales s'opposant l'une à l'autre par leur évolution nous ont fourni l'idée de ce travail.

Nous remercions nos Maîtres, M. le Professeur Gilbert et M. le Docteur Caussade, de nous avoir permis d'utiliser les documents recueillis dans leurs services et leurs laboratoires de l'Hôtel-Dieu. Grâce à eux nous avons pu mener à bien notre travail.

OBSERVATION n° 1 (MM. CAUSSADE et FATOU).

Spirochétose ictérique à recrudescence fébrile. — Pas d'atteinte durable des fonctions rénales. — Bradycardie. — Hyperazoturie. — Guérison.

M. T..., jeune homme de 19 ans, est pris subitement dans le courant de l'après-midi du 25 octobre 1921 d'un violent frisson.

Il accuse aussitôt une céphalée intense et une légère courbature lombaire.

Il doit interrompre son travail et s'aliter. Le soir sa température est de 39°6.

Il présente quelques vomissements sans efforts et un épistaxis.

Le 26 octobre la température demeure élevée, matin 40°, soir 40°6.

Le 27 octobre il accuse une intense douleur au creux épigastrique avec paroxysme coïncidant avec les paroxysmes de céphalée. Sa température est de 40°6 le matin, 39°6 à midi et 40° le soir.

Le 28 octobre, quatrième jour de la maladie, la courbe fébrile oscille : 38°2 le matin, 39°2 le soir.

Le malade est abattu, obnubilé délirant, sa céphalée intense lui arrache des gémissements, elle est tellement

vive que le malade maintient avec ses mains sa vessie de glace sur le front, elle augmente avec toute tentative de mobilisation et paraît à son maximum en position assise.

Il présente en outre des vomissements.

Quant il se soulève, quant on le fait boire ce sont des vomissements en jet, du type des vomissements, dits céphaliques.

Sa langue est saburrale, recouverte d'un enduit blanchâtre mais humide.

Ajoutons qu'il a de la constipation, qu'il a la paroi abdominale contractée réalisant un ventre en bateau avec une épigastrie persistante.

La verge est en demi-érection.

Enfin il a de la photophobie, il se couche spontanément en chien de fusil, le dos tourné à la lumière.

Il n'a pas le Kernig à proprement parler, mais la mobilisation pour la recherche de ce signe arrache des plaintes au malade, il accuse une douleur de la nuque.

On note des troubles vaso-moteurs : alternatives de rougeur et de pâleur et dermographisme léger.

Les réflexes rotuliens sont faibles.

Les pupilles réagissent normalement mais avec un certain degré de paresse.

On note que les *conjonctives oculaires* sont fortement injectées.

Le pouls est à 100, petit pour une température de 38°2.

Les urines sont fortement albumineuses.

La respiration est superficielle et irrégulière.

La ponction lombaire pratiquée le 27 octobre au soir donne un liquide clair, s'écoulant en jet.

L'examen dénote une lymphocytose discrète : 6 à la cellule de Nageotte.

Il n'y a pas de microbes visibles. Ziehl négatif.

Persistance de sucre dans le liquide céphalo-rachidien.

En raison des antécédents du sujet, aspect malingre,

sœur et mère tuberculeuses, on pense à une méningite tuberculeuse.

Le 29 octobre la température tombe à 37°.

Simultanément, le pouls petit, tombe à 50 le matin et à 48 le soir.

Le malade est très abattu, un peu moins obnubilé toutefois, mais la céphalée demeure toujours vive. Les urines sont fortement albumineuses. On pratique une seconde ponction lombaire, le liquide s'écoule goutte à goutte, clair.

Examen : la lymphocytose, discrète, persiste au même degré (6 par mm. c.).

La présence du sucre est constatée dans le liquide.

La recherche des bacilles de Koch, après séjour à l'étude et addition de milieu glyciné, demeure négative.

30 octobre : réascension thermique à 39°.

31 octobre : 7^e jour de la maladie). Le malade se sent mieux, la céphalée a disparu en position couchée; elle réapparaît si on le fait asseoir. Il n'y a plus d'épigastrie spontanée, mais la sensibilité est encore vive à la pression. Les troubles vaso-moteurs persistent, raie rouge marquée à la pression de l'abdomen. La température est de 37°4. Le pouls ample est bien frappé à 60.

Les urines sont très colorées.

L'albuminurie est minime.

Il y a des traces d'urobilinurie.

On constate une légère teinte subictérique des téguments.

Le malade présente un *amaigrissement déjà* notable qui va aller en s'accroissant.

Le 1^{er} novembre l'ictère est évident.

Il s'agit d'un ictère jaune citron généralisé aux téguments et aux conjonctives oculaires. On note un piqueté hémorragique (pétéchies au niveau des genoux et des

coudes, localisées du côté de l'extension par frottement des draps). Une ecchymose au siège des injections hypodermiques et aux points d'application des sangsues. Les urines sont peu abondantes (800 grammes) et très colorées. On y décèle la présence d'urobiline.

La réaction de Gmelin est positive, la recherche de Hay négative.

Le malade présente une constipation nécessitant un lavement quotidien.

Les selles sont un peu claires mais restent colorées.

Les symptômes de méningite ont rétrocedé, il persiste une ébauche de Kerning; plus de contractures.

Le réflexe controlatéral de Brudzinski est positif.

Le regard n'est plus vague. Il n'y a plus d'obnubilation.

Le malade répond bien aux questions.

Cette modification des signes cliniques du début, l'apparition de l'ictère nous permettent de poser le diagnostic probable de spirochétose ictérogène.

A première vue il ne semble pas possible de déterminer la cause de contagion. Notre malade, apprenti mécanicien, habite dans sa famille; aucun rat n'a été remarqué dans le logement qu'il occupe. Il ne se souvient pas avoir été mordu.

En poursuivant l'enquête il nous apprend qu'il avait, chaque vendredi, l'habitude de se baigner dans une piscine municipale.

L'eau y est régulièrement sale, n'étant changée qu'une fois par semaine : le mardi. Le malade en absorbait toujours malgré lui une certaine quantité.

Il nous paraît probable qu'il dut s'infecter ainsi.

2 novembre :

Pas de céphalée, pas de Kernig net, réflexe controlatéral négatif. L'azotémie est sensiblement normale : 0 gr. 42 d'urée par litre de sérum sanguin.

Les urines sont fortement pigmentées; la quantité est exactement d'un litre, l'azoturie assez considérable : 37 gr. 36 sur 1000 est l'indice d'un bon fonctionnement rénal.

L'albuminurie a été transitoire, il n'y en a plus trace.

Il y a un abaissement marqué de la chlorurie : 0 gr. 46 par litre. Présence de pigments biliaires.

Les 3 et 4 novembre, l'ictère s'accroît et atteint son apogée. Il n'est à aucun moment cuivré, il est jaune citron, franc. La quantité d'urine est de 1.000 grammes le 3 novembre avec concentration de 39 gr. 33 d'urée par litre et 0 gr. 40 de chlorure.

Le 4 novembre la quantité d'urine est de 750 grammes seulement, mais la concentration de l'urée s'élève : 43 gr. 50. La chlorurie est de 0 gr. 30 par litre.

Le 5 novembre l'azothémie est de 0 gr. 40, chiffre normal; le malade émet un litre d'urine très colorée, elle contient de l'urobiline, des pigments biliaires et des sels biliaires. La chlorurie très basse, atteint à peine 0 gr. 20.

Le débit uréique est juste de 28 grammes.

A partir du 5 novembre l'ictère décroît et finit par disparaître vers le 16 novembre.

Fait remarquable : depuis le 2 novembre le malade présente une bradycardie constante, vérifiée chaque jour à plusieurs reprises : le chiffre des pulsations oscille entre 40 et 60. Le malade accuse en outre du prurit.

A compter du 6 novembre, dès la décroissance de l'ictère, s'installe une diurèse d'abondance moyenne : 1.500 à 2.000 grammes.

Le chiffre du débit uréique se maintient aux environs de 30 grammes par jour.

La chlorurie, abaissée à 0 gr. 20 le 5 novembre, s'élève progressivement.

Le tableau ci-après résume chronologiquement le volume des urines et exprime en grammes la concentration uréique par litre d'urine, le débit uréique quotidien, la chlorurie par litre d'urine.

DATE	Azotémie	Volume des urines	Concentration de l'urée par litre d'urine	Débit uréique calculé par 24 heures	Chlorure par litre
2 Novembre.	0.42	1000	37.36	37.36	0.46
3 Novembre.		1000	39.33	39.33	0.40
4 Novembre.		750	43.58	32.68	0.30
5 Novembre.	0.40	1000	28.20	28.20	0.20
6 Novembre.		1500	20.51	30.76	0.58
7 Novembre.		1700	18.97	32.04	0.93
8 Novembre.		1650	18.71	30.87	1.28
9 Novembre.		1550	18.20	28.21	0.87
10 Novembre.		2000	12.17	24.34	1.46
11 Novembre.		1400	12.05	16.87	1.63
14 Novembre.		2000	10.25	20.50	2.63

Le 8 novembre, 20 cc. de sang prélevés aseptiquement sont adressés au Docteur PETTIT, à l'Institut Pasteur.

Le séro-diagnostic pour spirochétose ictéro-hémorragique demandé au laboratoire se révèle positif à 1/500, venant confirmer le diagnostic établi cliniquement depuis l'apparition de l'ictère.

Le 10 novembre la teinte ictérique des téguments est presque disparue : seules les conjonctives sont jaunes.

Les urines sont claires, pas d'albumine, peu de pigments biliaires, réaction de Hay négative.

L'amaigrissement du malade est prononcé, le pouls, petit, est toujours au-dessous de 60.

Le malade, qui était à la diète jusqu'à ce jour, est réalimenté progressivement (purée).

Le 11 novembre, la teinte ictérique des téguments s'éclaircit encore. Les urines sont troubles, rapidement corrompues; le débit uréique est fortement diminué (17 grammes), ni sucre, ni albumine.

Le 13 novembre : la courbe thermique dessine une recrudescente fébrile qui dépasse 39° dans la soirée du 14 novembre. Le débit uréique remonte légèrement : 20 gr. 50.

18 novembre (25° jour) la poussée thermique est terminée.

Le malade présente un épistaxis; la reprise de l'alimentation n'amène ni glycosurie, ni albuminurie.

Les urines sont maintenant claires, peu colorées et il en sera ainsi jusqu'à la fin du séjour du malade à l'hôpital.

Le malade, toujours très amaigri, présente une abondante chute de cheveux jusqu'au 40° jour de sa maladie.

Depuis le 15 novembre le pouls est remonté à 80 environ, bien frappé.

Le 2 décembre 1921, soit 40 jours après le début de son affection, le malade sort de l'hôpital : il est en pleine convalescence, les forces reviennent.

La reprise de poids a commencé à s'effectuer (1 kilogramme ces trois derniers jours). Seule l'alopecie continue.

ADDENDUM A L'OBSERVATION 1.

Le 15 décembre, à l'occasion d'une angine (angine herpétique, adénopathie douloureuse, dysphagie), le malade fait un nouveau séjour d'une semaine dans le service.

Angine à forme fébrile, 39°. Le malade ne présente

qu'un seul jour de faibles traces d'albumine dans ses urines.

Les réactions de Hay et de Gmelin furent négatives.

Mis au régime de 2 litres de lait par jour, il débite, le 16 décembre, 20 grammes d'urée à la concentration de 25 gr. 12; le 17 décembre 19 grammes à la concentration de 30 gr. 70.

Défalcation faite de l'urée exogène, on voit que le chiffre de l'uréogénèse spontanée est redevenu normal chez le malade.

A titre de curiosité, signalons que la défervescence de cette poussée thermique fut marquée par l'apparition d'un rythme bradycardique (pouls à 54).

OBSERVATION II

Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu (Prof^r GILBERT).

Spirochetose ictérigène. — Anurie. — Azotémie progressive. — Mort.

M. B..., âgé de 42 ans, aide-cuisinier, entre le 16 octobre 1922, salle St-Christophe, pour ictère.

Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires ni collatéraux.

Il n'a pas souvenance d'avoir eu les maladies habituelles de l'enfance.

A l'âge de 19 ans il eut une attaque de rhumatismes articulaires aigus qui dura trois mois. Soigné par le salicylate de soude en ingestion et le salicylate de méthyle en application, il guérit, malgré une complication péricardique.

Vers cette période, le malade eut des accidents vénériens qu'il est impossible de préciser.

D'après ses dires il eut une ulcération au niveau du gland en arrière du méat, ulcération qui fut suivie d'une perte de substance encore appréciable actuellement.

Mobilisé en 1914, il est blessé en février 1915 par des éclats d'obus qui ne lui occasionnent que des blessures multiples superficielles.

La jaunisse actuelle a débuté progressivement et c'est le vendredi 13 octobre que des amis lui firent remarquer qu'il était jaune.

Depuis le début du mois le malade déclare qu'il n'était pas bien portant. Il était sujet à des crampes musculaires, siégeant aux deux membres inférieurs, surtout marquées la nuit.

Ces crampes étaient des plus violentes, douloureuses, durant 5 à 10 minutes, et survenaient au moins toutes les heures.

Il eut aussi durant cette période des hémorragies, quelques épistaxis dans l'intervalle desquels se produisaient des gingivorragies.

Il déclare en outre avoir eu des selles liquides de couleur noire.

Il eut aussi des fréquentes céphalées et fut secoué à plusieurs reprises de frissons : il pense qu'il avait pris froid.

Ce sont les seuls prodromes que l'on put relever dans son histoire.

Nous sommes donc environ au 16^e jour du début présumé de sa maladie : l'apparition d'un ictère à intensité croissante depuis quatre jours le décide à entrer à l'hôpital le lundi 16 octobre.

Examen du malade :

L'ictère est de couleur jaune-orange.

Cette teinte orangée est généralisée, mais prédomine à la face antérieure des cuisses où l'on note des placards érythémateux.

Les conjonctivites sont injectées.

Le malade est somnolent, il répond péniblement et avec imprécision aux questions posées.

On doit sans cesse le sortir de sa torpeur pour l'interroger.

L'inspection générale du malade outre son ictère permet encore d'apprécier :

a) Des soubresauts tendineux se produisant à intervalles de temps inégaux, notamment au niveau des avant-bras et aussi au niveau des bras et du cou.

b) Une ébauche de rythme respiratoire de Cheyne Stokes.

L'haleine est fétide, la langue sèche couverte de fongosités sur sa face dorsale.

Foie : Le bord supérieur du foie atteint le 5° espace intercostal.

Son bord inférieur sur la ligne mammaire coïncide avec le rebord costal; sur la ligne médiane il traverse de droite à gauche la région épigastrique.

Il ne paraît pas douloureux à la percussion.

La rate n'est appréciable ni à la palpation ni à la percussion.

Le malade déclare n'avoir point uriné depuis 4 jours.

Le sondage permet de retirer 4 à 5 cent. cubes d'une urine jaune rougeâtre où l'on peut mettre en évidence la présence d'une albuminurie massive.

L'auscultation de l'appareil cardio-vasculaire et de l'appareil respiratoire ne révèle aucun bruit anormal.

Le système nerveux ne présente rien de spécial à relater, il n'y a pas de signe de Kernig, pas de raideur de la nuque.

Mardi 17 :

Le malade a uriné spontanément depuis la veille 250 cc. d'urine couleur brique qui contient une dose massive d'albumine.

La réaction de Gmelin et celle de Hay sont positives dans cette urine. On ne peut par contre y mettre en évidence la présence d'urobiline.

Il n'y a pas de rétention biliaire.

Les selles sont de coloration gris fer.

On y note la présence de stercobiline et en quantité notable de chromogène, le tout correspondant à une quantité inférieure à la normale.

Les selles et les urines contiennent du sang, mis en évidence par la réaction de Meyer.

Les soubresauts tendineux et la respiration de Cheyne-Stockes persistent. Le malade est d'une grande faiblesse.

Mercredi 18 :

Le malade est somnolent, il répond péniblement et confusément aux questions qu'on lui pose.

Très rapidement, vers 9 heures du matin, la torpeur s'accroît, les mouvements respiratoires diminuent d'amplitude. A 9 h. 30 ils cessent d'être appréciables. Le poulx devient filiforme, incomptable.

Malgré les injections stimulantes, la saignée ne ramène que quelques cent. cubes d'un sang épais et noir.

Il y a abolition des réflexes cornéens et au bout de quelques instants cessation des battements cardiaques.

Une ponction du cœur est faite immédiatement afin de déterminer le chiffre ultime de l'azotémie.

Pendant les trois jours où le malade put être observé, l'azotémie s'est montrée progressivement et régulièrement croissante.

Ponction veineuse du 16 octobre..... 3 gr. 80

» » du 17 octobre..... 5 gr. 20

Ponction du cœur du 18 octobre..... 6 gr. 10

Le dosage de l'azoturie pratiquée sur les quelques centimètres cubes d'urine émis dans les dernières 24 heures a donné une concentration de 9 gr. 30 d'urée par litre.

Etant donné la forte azotémie (entre 5 à 6 gr.), ce

chiffre correspond indiscutablement à la concentration maxima; il dénote un déficit considérable de la fonction rénale.

Un échantillon de sang adressé à l'Institut Pasteur au Laboratoire du Docteur PETIT a donné un séro-diagnostic positif de la spirochetose ictérique.

Autopsie :

24 heures post mortem. dans d'excellentes conditions de conservation (glacière).

On note que la teinte du corps s'est modifiée, le cadavre est jaune franc et non plus jaune-orangé.

Cavité thoracique : le cœur pèse 390 grammes vide de sang; il n'y a pas de lésion macroscopique.

Les poumons semblent normaux à la coupe.

A l'ouverture de l'abdomen on constate une certaine quantité de liquide d'ascite teinté en jaune. -

Foie : Sur la ligne mammaire le bord inférieur du foie ne dépasse pas le rebord costal.

Sur la ligne médiane il descend légèrement au-dessous du niveau habituel.

Après extraction le foie apparaît hypertrophié, plus pâle et plus ferme qu'à l'état normal au palper et à la coupe; il pèse 2 kil. 850.

La vésicule biliaire renferme une bile opaque et visqueuse gris-jaunâtre parcourue de filaments puriformes ressemblant à des crachats.

La rate est excessivement petite, pesant 65 grammes seulement.

Les reins sont gros et globuleux, ils se décortiquent difficilement.

Le rein gauche pèse 0 kil. 300; le rein droit 0 kil. 250.

A la coupe, la substance médullaire paraît congestionnée et plus développée que normalement dans les intervalles des pyramides.

La substance corticale paraît d'épaisseur réduite par rapport au volume exagéré de l'organe.

Les surrénales apparaissent normales, non capsulisées.

L'intestin présente une teinte noirâtre; après incision on ne découvre pas d'ulcération, mais il existe une congestion intense et généralisée de la muqueuse.

Examen histologique :

L'examen des préparations met en valeur une intégrité relative du foie et du rein, à peine une légère réaction lyphoïde interstitielle dans ces deux organes, insuffisante à étouffer les cellules.

Pas de lésion cellulaire du foie, mais au contraire réaction hyperplasique et accumulation de pigments intracellulaires.

De même au niveau du rein, intégrité des glomérules et en général des cellules des tubes contournés, qui ont même conservé leur bordure en brosse; mais il n'y a pas de pigments, ce qui dénote l'insuffisance fonctionnelle. La cytolyse des tubes contournés exceptionnelle, les cylindres sont rares.

CHAPITRE II

Nous ne nous étendrons pas sur la description de la spirochétose ictérigène : ce n'est pas notre but.

L'ouvrage de MM. Martin et Pettit, l'excellente monographie de Reilly constituent une base solide à laquelle les chercheurs devront se rapporter.

Nous insisterons sur certains points particuliers que les travaux de nos devanciers ont insuffisamment signalés, ou qu'ils n'ont peut-être pas présentés dans leur valeur réelle.

MODE DE CONTAGION :

La découverte de l'agent pathogène de l'ictère infectieux à recrudescence fébrile a permis de se rendre compte de l'importance jouée par les rats dans la transmission de la maladie. On a reconnu que ces animaux constituaient de véritables réservoirs pour le virus.

Dès lors, rien de surprenant que cette affection soit l'apanage des individus que leur genre de vie mettent en contact avec les rats : ainsi, pendant la guerre les soldats aux tranchées et, dans la pratique civile, les égoutiers, les mineurs, les terrassiers, les garçons de

boucherie, employés des abattoirs, des tanneries, etc...

Ce sont là des notions classiques. Aussi, nous paraît-il important de souligner à ce propos l'intérêt de notre observation 1 : le jeune qui en fait l'objet semblait, de par sa profession, sa vie familiale, à l'abri de ce mode de contamination; mais son interrogatoire nous apprend qu'il avait l'habitude chaque semaine, à jours fixés, d'aller à une piscine municipale de Paris (avenue Ledru-Rollin).

L'eau de la piscine était sale, n'étant changée qu'une fois par semaine, 4 jours environ avant le bain de notre sujet. A chaque séance il avalait malgré lui quelques gorgées d'eau.

On connaît le rôle fâcheux pour la santé publique joué par des institutions aussi peu hygiéniques que ces piscines dont l'eau n'est renouvelée qu'une fois par semaine : la « conjonctivite des piscines » en est la preuve. La spirochétose ictérigène vient s'inscrire au nombre des maladies dont elles sont susceptibles de favoriser la dissémination.

Une observation analogue nous a été signalée par le Docteur Delitré, de Sèvres : il s'agit d'un homme de 40 ans, conducteur d'automobiles, chez lequel, en août 1921, se déclara un ictère infectieux jaune-orangé à recrudescence fébrile.

Même absence des facteurs classiques de contamination que chez notre sujet : mais le malade prenait des bains dans la Seine et ingérait de l'eau au cours de ceux-ci.

Il est vraisemblable en effet que les eaux des pis-

cines, l'eau des rivières collectant les égoûts, sont polluées par l'urine des rats. L'ingestion nous semble la porte d'entrée la plus plausible chez l'homme : la conjonctivite inflammatoire que ces sujets présentent est probablement un signe de congestion vasculaire, au même titre que la couleur orangée de l'ictère, plutôt que l'accident d'inoculation.

L'ICTÈRE :

Notre premier malade avait un ictère citron-clair, en général la teinte est orangée, rougeâtre, comme chez le sujet de l'observation II.

Cette teinte rougeâtre de l'ictère serait due à la congestion des vaisseaux cutanés; notre second malade présentait de son vivant une teinte cuivrée rouge caractéristique.

Or 24 heures après, sur la table d'autopsie, il était jaune d'or, ce qui frappa tous les assistants : la disparition de la circulation active du sang seule avait pu amener ce changement de teinte.

L'intensité de l'ictère, dans ce cas, était exceptionnelle : la cholémimétrie, pratiquée par le Docteur Besnard, révéla une cholémie à 1/700 au lieu de 1/36.000, chiffre normal.

Retenons cette intensité de la cholémie, argument en faveur de l'hyperactivité fonctionnelle du foie dans la spirochétose, au contraire de la jaunisse peu accusée de l'atrophie jaune aiguë du foie.

PRURIT ET BRADYCARDIE :

C'est une notion généralement admise que les signes d'intoxication par les acides biliaires manquent (en particulier, le prurit et la bradycardie) dans l'ictère spirochétosique.

« Malgré son intensité, dit Reilly, les malades ne se plaignent habituellement d'aucun prurit... ».

« On n'observe jamais de prurit (Sasportes) ».

« Le pouls suit la marche de la température (Sasportes, Six P.-P. Lévy) ».

Or, le malade de notre première observation présentait une bradycardie remarquable, entre 40 et 60, qui débuta 48 heures avant l'extériorisation de l'ictère et disparut seulement au bout de 17 jours à l'occasion de la recrudescence fébrile (superposable donc à la durée de l'ictère).

Le même malade accuse également des démangeaisons. Le prurit, nié dans les revues générales qui traitent de la spirochétose, est signalé en réalité dans un certain nombre d'observations; il était intense dans le cas de Deletre que nous avons cité plus haut.

Prurit et bradycardie sont relevés dans un cas de Villaret, Benard et Dumont (*Soc. méd. Hôp.*, 31 octobre 1919), etc...

EVOLUTION CLINIQUE :

Nous n'insisterons pas sur l'évolution clinique de la spirochétose ictérigène, n'apportant pas de faits nouveaux à cet égard.

Les deux observations type que nous avons fournies sont très caractéristiques :

La première nous montre la forme bénigne d'hépatonéphrite spirochétéuse : le début méningé, bruyant, les myalgies, le syndrome hémorragique discret (hépistaxis), l'atteinte rénale atténuée (albuminurie et oligurie transitoires), l'ictère, la recrudescence fébrile se sont présentés suivant le type classiquement décrit.

Mentionnons seulement l'intensité des troubles de dénutrition, amaigrissement, asthénie, anémie et *l'alopecie* dès la convalescence, analogues aux alopecies post-grippales et post-typhiques.

Notre deuxième observation, toute à l'opposé, représente la forme mortelle de l'affection.

L'ictère intense, l'albuminurie massive, l'oligurie puis l'anurie réalisèrent chez ce sujet le tableau de l'ictérique atteint de néphrite grave.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

Nous avons pu faire quelques constatations intéressantes chez le sujet de notre observation II :

Foie :

« Le foie est constamment hypertrophié quelque soit le moment où survient la mort », résume Reilly.

Dans 19 cas où l'issue fatale se produisit avant le 15^e jour, cet auteur relève un poids moyen de 2 kilos; le chiffre le plus élevé qu'il a noté fut de 2 kilos 350.

Le foie de notre malade pesait 2 kilos 850. C'est là, comparativement aux données précédentes, un véritable record.

Reins :

L'hypertrophie des reins est également de règle. Dans 15 cas de Reilly, les poids varient entre 240 et 290 grammes.

Les chiffres que nous apportons concordent avec la moyenne de Reilly : rein gauche 300 gr., rein droit 350 gr.

Rate :

Par contre, bien que la rate soit tuméfiée en général, elle fut trouvée, dans le cas que nous produisons, remarquablement petite : 65 grammes seulement.

**Evaluation de l'uréogénèse
au cours de la spirochètose ictérique**

La spirochètose ictérique est de toutes les maladies infectieuses, celle qui s'accompagne des troubles les plus marqués de l'uréogénèse.

Dans tous les cas, sans exception, l'hyperproduction d'urée peut être mise en évidence.

a) Lorsque le libre jeu de l'excrétion rénale est conservé, cette hyperproduction d'urée nous est relevée par l'augmentation de l'azoturie. Notre observation I illustre cette première catégorie de faits.

b) Lorsque le malade a les reins bloqués, l'azotémie croissante en devient le témoin : tel est le cas de notre second malade.

Mais ce qu'il importe de bien établir, c'est que l'hyperuréogénèse est le phénomène primordial. L'état

du rein, si important au point de vue pronostique, est secondaire au point de vue doctrinal; il n'intervient que pour diriger vers l'une ou l'autre alternative, évacuation ou rétention, l'urée produit préalablement dans l'organisme.

Nous allons rapidement étudier l'azoturie et l'azotémie dans la spirochétose et nous nous attacherons ensuite au problème fondamental de l'uréogénèse.

L'hypérazoturie dans la spirochétose ictérigène

En se reportant aux traités de physiologie, on apprend que chez un homme de poids moyen soumis à l'alimentation courante, la quantité d'urée excrétée oscille entre 25 et 30 grammes par jour.

Le même sujet, mis à la diète, éliminera encore chaque jour une certaine quantité d'urée, mais cette quantité d'urée journalière, ne lui étant pas apportée par l'alimentation, peut être considérée comme la mesure de l'uréogénèse spontanée (urée endogène, opposée à l'urée d'origine alimentaire, exogène).

Les auteurs donnent ici des chiffres différents. Nous pensons que le taux quotidien de l'urée endogène correspond environ à 1 gr. 50 par 10 kilos du sujet considéré, autrement dit qu'un sujet de 60 kilos à jeun produira chaque jour quotidiennement une quantité d'urée variant de 9 à 10 grammes.

Le fait a pu être vérifié dans certains états pathologiques, par exemple chez les azotémiques chroniques soumis à un jeun absolu pour des raisons thérapeu-

tiques : tel est le cas de cette malade dont Chabanier et Fatou ont publié l'observation, qui, vivant avec une azotémie moyenne de 2 gr. 50, se maintenait à ce taux en éliminant 70 gr. d'urée par jour, montant de son uréogénèse spontanée quotidienne.

De même, André Weil évalue à 13 gr. par jour la quantité d'urée normalement formée par un de ses malades du poids de 90 kilos (thèse de Weil, p. 68).

Nous basant sur ces données concordantes, nous admettons, dans l'exposé qui va suivre le chiffre de 8 gr. par jour comme exprimant le taux moyen de l'urée endogène qu'aurait dû présenter le malade faisant l'objet de notre première observation (poids 60 kilos).

Or voici, relevés 48 heures à partir de l'ictère, les chiffres indiquant quotidiennement, exprimés en grammes par litre, la concentration et le débit uréique de ce sujet.

DATE	Volume des urines	Concentration uréique au litre	Débit uréique par heures
2 novembre	1.000	37,36	37,36
3 »	1.000	39,33	39,33
4 »	750	43,58	32,68
5 »	1.000	28,20	28,20
6 »	1.500	20,50	30,76
7 »	1.700	18,97	32,04
8 »	1.650	18,71	30,87
9 »	1.550	18,20	28,21
10 »	2.000	12,17	24,34
11 »	1.400	12,05	16,87
14 »	2.000	10,25	20,50

La lecture de ce tableau nous montre, *chez ce sujet soumis à la diète*, un débit azoturique excédant de beaucoup le chiffre attendu : 48 heures après le début de l'ictère, du 2 au 10 novembre, date de la reprise de l'alimentation, nous voyons le débit uréique quotidien osciller entre 30 et 40 gr., *soit un total de 259 gr. 45 d'urée excrété en 8 jours*, au taux moyen de 32 gr. 40 par jour au lieu de 8 gr., c'est-à-dire un *excès de 24 gr. 40 par jour* et de 195 gr. 45 *pour les huit jours considérés !*

Le calcul montre que si notre malade avait été atteint d'imperméabilité rénale absolue, l'accumulation de ces 259 gr. d'urée dans l'organisme aurait déterminée, durant ce laps de temps, une augmentation de 5 gr. 75 du taux de l'azotémie : le malade serait passé de 0 gr. 40 à 6 gr. 15 d'azotémie.

(Nous avons admis, pour ce calcul, que la rétention uréique à un taux correspondant à celui de l'azotémie était applicable aux $\frac{3}{4}$ du poids total du corps seulement, chiffre admis par MM. A. Weil, Ameuille et les différents auteurs).

L'observation de notre malade présente encore un fait très intéressant à signaler.

On remarquera, dans la colonne « concentration uréique au litre », le chiffre élevé qu'atteignit cette concentration :

- 37 gr. 36 le 2 novembre (48 heures après le début de l'ictère);
- 39 gr. 33 le 3 novembre;
- 43 gr. 58 le 4 novembre.

Ce dernier chiffre est vraiment exceptionnel.

Nous n'avons pas connaissance qu'il eût été signalé un fait analogue dans aucun cas de spirochétose : il se rapproche en effet du chiffre de la concentration maxima de l'homme sain, qui est de 45 à 53 pour 1.000 d'après A. Weil, de 55 pour Chabanier.

Il est l'indice d'un pouvoir de concentration intact, ce qui est inattendu si l'on considère que le malade avait présenté de l'albumine pendant 48 heures, 6 jours auparavant.

Nous avons recherché, dans les observations publiées, les cas qui pouvaient s'apparenter au nôtre; nous voyons que dans les formes atténuées de spirochétose avec hyperazoturie, les chiffres les plus favorables de concentration observés furent de 20 gr. pour 1.000 (thèse de Reilly, p. 168 et sq.).

Une seule observation se rapproche de la nôtre, elle est publiée par Reilly dans sa thèse. Cet auteur la présente en ces termes : « Pour apprécier les variations journalières de l'uréopœïese, seules méritent d'être retenues les observations de malades qui ne présenteront au début de l'ictère aucun trouble du fonctionnement rénal. *Les cas en sont très rares*; le suivant peut pourtant servir d'exemple :

Jour de l'ictère	Volume des urines	Concentration uréique en gr.	Débit uréique en grammes
2	2.400	32,46	77,90
3	1.750	32,36	56,63
5 ^e	2.800	17,89	50,09
6	2.200	16,84	37,05
7	3.000	10,26	30,78
8	3.400	9,73	33,08
9	2.500	12,98	32,45
10	3.100	13,42	41,60
11	2.300	14,47	33,28
12	3.200	11,05	35,36

Dans cette observation de Reilly, le chiffre maximum de concentration uréique ne dépasse pas 32,46, chiffre inférieur de près de 12 gr. à celui qu'il atteignait chez notre sujet.

L'étude comparée de ces deux observations est instructive à un autre point de vue :

Dans le cas de Reilly, l'excrétion uréique est assurée par une élévation concomitante du volume des urines; tout se passe comme si l'urée agissait comme diurétique et favorisait ainsi sa propre élimination en créant de la polymurie, ce qui est le cas généralement observé.

Chez notre malade, au contraire, la quantité des urines reste faible, oscillant autour de 1.000 grammes.

L'excrétion de l'urée est assurée par une élévation du pouvoir de concentration uréique, élévation qui dénote un surprenant état de bon fonctionnement rénal.

Ainsi nous avons réussi à établir que, dans certains

cas de spirochétose avec intégrité du fonctionnement rénal, cas où après atteinte légère et passagère des reins le taux de l'azotémie reste fixé au chiffre normal, les dosages quotidiens mettaient en évidence une hyperazoturie considérable. En défalquant l'urée d'origine alimentaire (pratiquement nulle chez ces sujets à la diète) et la quantité normalement excrétée à jeun (8 à 12 gr.) on a la mesure quotidienne de l'excès de production d'urée dans l'organisme : l'hyperazoturie permet ainsi d'évaluer l'hyperuréogénèse.

Rappelons qu'avant la découverte du spirochète d'Inada et Ido, l'hyperazoturie avait été signalée par de nombreux auteurs dans certains ictères infectieux fébriles : ainsi dans le cas de Chauffard (1900) où 367 gr. d'urée furent éliminés en 4 jours, dans les cas d'ictères avec syndrome méningé de Guillain et Richet fils, de Bruhl et Moreau, d'Ameuille, de Merklen et Lioust.

A la lumière des faits découverts ultérieurement, il est vraisemblable de supposer qu'il s'agissait là de cas de spirochétozes ictérigènes.

Cette hyperazoturie est un *phénomène précoce*.

On le relève dès les premiers dosages effectués, c'est-à-dire dès le premier ou le deuxième jour de l'ictère, comme dans notre cas.

Ameuille signale que chez un de ses malades, enfant de 7 ans, pesant 20 kilos à jeun depuis 36 heures, il découvrit une élimination de 37 grammes d'urée le jour qui précéda l'apparition de l'ictère.

La durée de l'hyperazoturie est variable; dans notre

observation elle avait cessé dès le 10^e jour de l'ictère.

Chez le malade de Reilly elle se termina le 16^e jour de l'ictère.

L'azotémie dans la spirochétose ictérigène

Dans le paragraphe qui précède, étudiant un malade atteint d'une forme bénigne de spirochétose ictérigène, nous avons démontré l'existence de l'hyperuréogénèse; le taux de l'azotémie étant demeuré normal, c'est en suivant les variations de l'azoturie que nous avons pu calculer la valeur quotidienne de la désintégration tissulaire.

Nous allons maintenant envisager le cas opposé, celui du sujet atteint d'ictère infectieux avec néphrite grave. La rapidité d'évolution est ici fonction du degré d'imperméabilité rénale : on voit en effet la quantité des urines baisser, en même temps que les examens du sang accuse l'élévation progressive du taux de l'azotémie.

C'est un fait établi que l'urée diffuse un taux à peu près uniforme dans les diverses humeurs de l'organisme. En outre, la teneur en urée tente à s'équilibrer entre les humeurs et les cellules des différents parenchymes.

L'urée pénètre dans tous les tissus, sauf osseux et adipeux, dans une proportion voisine de celle des humeurs.

En multipliant par les $\frac{3}{4}$ du poids du corps le

chiffre d'urée trouvé dans un litre de sang, on pourra évaluer approximativement la quantité d'urée retenue dans l'organisme (André Weil).

Cette correction de 1/4 vise précisément d'éliminer la cause d'erreur provenant du poids des tissus osseux et adipeux qui retiennent une quantité négligeable d'urée.

La justesse de cette règle est établie sur des bases expérimentales; nous en trouvons la vérification dans l'observation de Chabanier et Fatou qui a la valeur d'une expérience physiologique (*Bulletin de la Société Française d'Urologie*, Mai 1920) : cette malade, à la diète absolue, du poids de 50 kilos environ, était atteinte de néphrite chronique avec azotémie irréductible à 2 gr. 50. Les auteurs lui ont fait ingérer une quantité connue d'urée : 140 gr. en 5 jours, tout en restreignant au maximum l'ingestion des liquides. Sur les 140 gr. ingérés, 30 gr. seulement réussirent à passer dans les urines (le débit uréique moyen passa de 7 à 15 gr.). Les 110 gr. retenus suffirent à faire monter l'azotémie de 2 gr. 46 à 5 gr. 60 soit une élévation d'environ 3 grammes.

Or le calcul vérifie que chez un malade de 50 kilos la quantité théorique d'urée nécessaire, d'après la règle ci-dessus, à faire remonter de 3 gr. le taux de l'azotémie est de : $3 \times 3/4 \times 50 = 112$ grammes

Nous considérons donc comme exacte la règle admise par André Weil et nous l'appliquons immédiatement au sujet de notre seconde observation.

Chez ce malade, du poids de 60 kilos, la constatation

le 17 octobre d'un taux azotémique augmenté de 1 gr. 40 sur le chiffre de la veille, indique une accumulation dans l'organisme de $1 \text{ gr. } 40 \times 45 = 63$ grammes.

Vingt heures plus tard la nouvelle augmentation de 0 gr. 90 du taux de l'azotémie, signifie que : $0,90 \times 45 = 40 \text{ gr. } 50$ d'urée se sont encore accumulés pendant ces vingt heures dans l'organisme.

Nous voyons donc que l'ordre de grandeur de l'uréogénèse se chiffre ici par environ 50 à 60 grammes par 24 heures. Le malade étant en état d'anurie, cette quantité, journallement créée, s'ajoute à la quantité d'urée préalablement retenue et fait monter l'azotémie progressivement. Et de fait, les dosages effectués les 16, 17, et 18 octobre nous donnent respectivement : 3 gr. 80, 5 gr. 20 et 6 gr. 10 d'azotémie.

Suivant la règle dont nous avons justifié l'emploi, nous calculons que cette azotémie de 6 gr. 10 correspond à une rétention totale de 256 grammes d'urée dans l'organisme (en ne tenant compte naturellement que de l'azotémie excédant 0 gr. 10, taux considéré comme normal).

En regard de cette rétention considérable de l'urée, la concentration maxima dans l'urine, dosée dans les quelques centimètres cubes obtenus, se chiffre par 10 grammes environ, indice d'un déficit marqué du fonctionnement rénal.

L'existence d'une forte azotémie dans les formes mortelles de la spirochétose ictérigène est un fait connu. Le chiffre de 6 gr. 10, atteint par notre malade au moment de la mort, est dépassé dans certaines

observations. Ainsi, MM. Garnier, Gerber et Reilly ont signalé chez un de leurs malades le chiffre extrême de 9 gr. 20, correspondant à une quantité d'urée retenue de 420 grammes.

L'intérêt de notre observation tient à ce que les vérifications anatomiques précises ont établi *qu'il n'existait au niveau du foie et des reins que des lésions minimales*.

Nous allons montrer l'importance de cette constatation au point de vue de la physiologie pathologique et de la pathogénie.

Physiologie pathologique et Pathogénie de l'Hyperuréogénèse

L'étude que nous venons de faire de 2 cas de spirochétose opposés l'un à l'autre par leur évolution bénigne dans un cas, mortelle dans l'autre, nous a permis d'établir l'existence d'un phénomène constant primordial : l'hyperuréogénèse.

Dans ces deux formes extrêmes, le calcul, en partant de l'azoturie ou de l'azotémie, nous a permis de chiffrer exactement l'augmentation de la production quotidienne de l'urée dans l'organisme, toutes choses égales d'ailleurs, c'est-à-dire en dehors des causes d'erreur tenant à l'apport d'urée exogène.

Quelle est la signification de cette désassimilation azotée ? Que représente-t-elle au point de vue physiologique et pathogénique ?

On sait que l'urée est le principal produit de la dégradation des matières protéiques; les 8/10^e de l'azote protéique sont éliminés en effet sous forme d'urée. Les traités de biochimie nous apprennent que 1 gr. d'urée représente la combustion de 20 gr. de matières protéiques.

60 grammes d'urée équivalent donc à la désintégration de 1.200 grammes de tissus. C'est là le chiffre réalisé par le malade de notre observation II. L'urée accumulée dans l'organisme ou passant dans les urines est le témoin de cette combustion : le carbone, l'oxygène et l'hydrogène s'éliminant sous forme de CO^2 et H^2O .

Dès lors l'intensité de la désintégration tissulaire nous explique une partie de la symptomatologie : l'amaigrissement rapide, l'asthénie profonde des sujets atteints de spirochétose ictérique.

Mais on peut serrer de plus près le problème et préciser la part respective des tissus dans l'urécogénèse.

Le tissu musculaire et le sang méritent une mention spéciale à cet égard.

Le tissu musculaire en effet est de tous les matériaux albuminoïdes de l'économie celui dont la désintégration est la plus rapide (A. Weil).

Or dans la spirochétose ictérique la souffrance du tissu musculaire, comme l'hyperurécogénèse elle-même, est précoce et éclatante : elle s'exprime cliniquement par la fonte rapide des masses musculaires, par les myalgies spontanées, par la contracture douloureuse des muscles, réalisant au niveau de l'abdomen un faux

syndrome péritonéal, au niveau des membres un faux Kernig; par des secousses myocloniques (Villaret, Benard, Blum); par la douleur à la pression des masses musculaires des membres.

Enfin une certaine quantité de l'urée produite reconnaît vraisemblablement comme origine la désintégration globulaire elle-même.

Divers arguments plaident en faveur de cette hypothèse pathogénique : il est incontestable que les globules rouges sont détruits en forte proportion dans la spirochétose. La preuve nous en est donnée par l'anémie des malades. Le chiffre des globules rouges s'abaisse aux environs de 3 millions dans les formes moyennes. Cette anémie est durable : le taux normal n'est guère récupéré avant le 4^e mois.

Il existe un retard de la coagulation du sang (Pagniez).

Précisément MM. Gilbert, Chabrol et Benard ont déjà soutenu l'origine hémolytique de l'uréogénèse dans des affections apparentées cliniquement à la spirochétose ictérigène : un des exemples sur lesquels s'est appuyée leur démonstration concerne un malade atteint de fièvre bilieuse hémoglobinurique; dans ce syndrome hémolytique avec ictère, il existait une élévation considérable de l'urée sanguine : 6 gr. 15 au moment de la mort.

M. Gilbert et ses élèves rappellent à ce propos que l'hémoglobine, représentant les 9/10^e du poids du globule rouge, est composée d'un noyau coloré : l'hématine et d'un noyau protéique : la globine.

Les transformations du noyau coloré aboutissent à la bilirubine, *d'où l'ictère*.

La désintégration de la globine donnera de l'urée : 1.000 gr. de sang donnent ainsi 40 gr. d'urée.

Ajoutons à ces divers arguments que les analyses de la teneur en urée des différents organes établissent que la rate est, avec le rein, le parenchyme qui renferme la plus grande quantité d'urée : or, on connaît le rôle que joue la rate dans la destruction globulaire.

Nous avons établi dans ce qui précède l'existence de l'hyperurécogénèse au cours de la spirochétose ictéri-gène; nous avons montré que l'urée résultait de la désintégration tissulaire, musculaire et sanguine notamment.

Cette dégradation des matières protéiques s'opère par phases successives dont les principales sont le dédoublement des albuminoïdes en acides aminés et la production d'ammoniaque aux dépens des acides aminés. Or on sait que le foie possède la propriété de transformer en urée les sels ammoniacaux; la fonction uréopoiétique du foie est capitale : les corps azotés non uréiques ont en effet une grande toxicité, l'ammoniaque par exemple est 40 fois plus toxique que l'urée à valeur azotée égale. Le foie protège l'organisme en transformant ses éléments toxiques en urée, produit non toxique dans lequel Bouchard voyait même le stimulant nécessaire de la diurèse physiologique.

Nous en arrivons dès lors à cette conclusion que la production d'une grosse quantité d'urée, si elle témoigne en premier lieu d'une fonte tissulaire massive

est également l'indice de l'intégrité fonctionnelle du foie, sinon même de son hyperfonctionnement.

Et cette notion d'hyperhépathie, cadre pleinement avec nos constatations anatomiques et celles qu'ont pu faire les différents auteurs : l'hyperactivité fonctionnelle du foie est corroborée par l'hypertrophie de l'organe qui existait à un si haut degré chez notre sujet (2 kilos 850).

L'hyperplasie et la multiplication cellulaire, l'augmentation de volume des trabécules hépatiques, la surcharge pigmentaire des cellules témoignent de l'activité de la fonction biliaire qu'atteste l'intensité extrême de l'ictère : cholémie à 1/700 au lieu de 1/36.000.

La seule lésion décelée était un léger degré d'infiltration interstitielle périportale ne pouvant aucunement étouffer les cellules.

Sans exclure la production possible d'une certaine quantité d'urée directement par les tissus en voie de désintégration : muscles, milieu sanguin, etc..., mais admettant néanmoins que le foie joue le rôle prépondérant dans la transformation en urée des déchets azotés d'origine protéolytique, nous sommes donc fondés à conclure que l'hyperhépathie nous donne l'explication de l'hyperuréogénèse,

Le pronostic de la Spirochetose ictérigène

Le facteur insuffisance rénale

Le facteur désintégration tissulaire

Les auteurs qui ont le mieux étudié la spirochétose ictérigène ont été frappés de la discordance entre l'anatomie et la clinique : à l'autopsie de certains sujets morts anuriques, l'histologie ne révélait que des altérations minimales des reins, parfois l'intégrité des organes, justifiant l'hypothèse d'une simple inhibition fonctionnelle (Merklen, Reilly). Dans d'autres cas, au contraire, les lésions rénales intenses justifient le terme d'hépatonéphrite, ou d'ictère grave avec néphrite.

Il semble donc, à première vue, difficile de baser un pronostic uniquement sur le mauvais état du fonctionnement rénal puisque le rétablissement brusque de cette fonction est toujours possible inopinément, en l'absence parfois de lésions anatomiques définitives.

Le barème proposé par M. Vidal pour le pronostic des néphrites chroniques n'est pas applicable ici, où l'élévation du taux de l'azotémie est tout autant la conséquence de l'hyperfonctionnement hépatique que de l'imperméabilité rénale.

C'est ce qu'a bien vu Reilly qui, exemples à l'appui, déclare « combien il serait illusoire d'établir le pronostic de la spirochétose ictérigène sur le dosage de l'urée sanguine ».

Deux des malades de Garnier et Reilly, arrivés à

5 gr. 03 et 6 gr. 24 d'azotémie, guérissent pourtant à la faveur d'une crise polyurique inespérée.

Aussi pensons-nous qu'il faille faire intervenir un autre facteur que le facteur rénal.

Nous avons montré que dans la spirochétose ictérique se manifestait une hyperuréogénèse considérable qui, bien que mesurant l'excellence du fonctionnement hépatique, n'en est pas moins la traduction de la désassimilation des tissus.

C'est le degré d'intensité de cette dégradation des matières protéiques qui est, selon nous, le facteur important dont dépend le pronostic de l'affection.

Nous avons admis qu'à l'état normal un sujet à jeun excréta quotidiennement 1 gr. 5 d'urée par 10 kilos de son poids.

La désintégration des tissus peut se produire avec une telle rapidité qu'elle atteindra en 24 heures à la production de 1 gr. d'urée par kilo de poids de l'individu, ce qui représente la désassimilation de 1.200 gr. de matières protéiques par jour pour un homme de 60 kilos.

Tel était le chiffre de la désassimilation atteint par notre second malade. On trouve dans la thèse de Reilly la relation de cas de spirochétoses mortelles qui viennent se superposer aux faits que nous rapportons.

Un de ses malades, du poids de 65 kilos, meurt avec une azotémie de 9 gr. 20 correspondant à une rétention d'urée de 120 gr. Dans les dernières 18 heures, l'azotémie passe de 6 gr. 70 à 9 gr. 20 soit un accroisse-

ment de 172 grammes représentant la production de 2 gr. 50 d'urée par jour et par kilo.

Les faits que nous venons d'exposer nous paraissent intéressants parce qu'ils nous permettent d'envisager le pronostic de la spirochétose ictérigène d'après le taux de la désintégration protéique.

Nous nous résumons dans les propositions suivantes:

L'intensité de la dégradation des matières protéiques est le phénomène primordial déclenché par la spirochétose ictérigène.

L'hyperuréogénèse qui en est la conséquence est la manifestation de l'hyperhéparchie, au même titre que l'intensité de l'ictère traduit l'hyperactivité de la fonction pigmentaire.

L'insuffisance rénale, favorisant l'accumulation dans l'organisme des produits toxiques d'antolyse, est un élément de haute gravité.

Mais l'hyperuréogénèse est indépendante des lésions rénales et lorsque chez un sujet atteint de spirochétose ictérigène, à jeun, la désintégration tissulaire détermine la production quotidienne de 1 gr. d'urée par kilogramme de l'individu, le pronostic est fatal (1).

(1) Vraisemblablement lorsque ce taux extrême de désintégration est atteint, la rétention des produits toxiques est suffisante pour agir sur le parenchyme hépatique lui-même, d'où le fléchissement ultime de la production de l'urée notée dans les dernières 24 heures.

La place de la spirochetose ictérigène dans le cadre des ictères graves primitifs

Au terme de cette étude nous allons en quelques lignes discuter la place de la spirochétose ictérigène dans le cadre des ictères graves primitifs.

Ce sont MM. Garnier et Reilly qui ont éclairci ce groupe nosologique en opposant l'ictère spirochétien à l'ictère grave par atrophie jaune et aiguë du foie.

Dans la spirochétose, en effet, l'ictère est intense, il y a exagération des fonctions urépoïétiques et biliaires. Anatomiquement on relève l'augmentation de volume de l'organe, l'hyperplasie et la multiplication cellulaire, la surcharge pigmentaire des cellules, etc... et, en regard de ces signes, des troubles graves de l'excrétion rénale (inhibition ou néphrite) s'objectivant par l'oligurie puis l'anurie, l'imperméabilité uréique et pigmentaire.

Dans l'ictère grave par atrophie jaune aiguë du foie, au contraire, MM. Garnier et Reilly montrent un tableau tout différent : l'ictère est léger, diminué aux approches de la mort; le malade est agité puis comateux, présente des hémorragies abondantes et répétées, avec retard marqué de la coagulation sanguine. En revanche la diurèse est conservée jusqu'à la fin.

Physiologiquement il y a hypoazoturie, diminution de la fonction biliaire. Anatomiquement le foie est petit, il présente des lésions de nécrose graisseuse mas-

sive des cellules hépatiques et une hyperplasie fibrillaire avec néo-canalicules biliaires.

La même stéatose frappe le parenchyme rénal et les autres organes.

Aussi nous paraît-il légitime, avec MM. Garnier et Reilly, d'opposer de façon absolue la forme mortelle de spirochétose ictérigène, ictère grave spirochétien, caractérisé par l'hyperhépatie et la sévérité de l'atteinte rénale, et l'ictère grave par atrophie jaune aiguë du foie, d'agent infectieux inconnu, réalisant le tableau complet de l'insuffisance hépatique.

CONCLUSIONS

Il est classique de voir se déclarer la spirochétose ictérigène chez des individus que leur profession mettent en contact avec les rats, réservoirs habituels du parasite : égoutiers, plongeurs de restaurants, employés des abattoirs, terrassiers, etc.

Outre ce facteur professionnel reconnu, nous signalons le danger de contamination par l'ingestion d'eaux polluées : les piscines municipales, les rivières où se déversent les eaux d'égoûts des grandes villes peuvent être l'origine de contamination chez des sujets que leurs professions mettent à l'abri du contact avec les rats, vecteurs du parasite.

Bien qu'en général les signes d'intoxication biliaire manquent au cours de l'ictère spirochétosique, nous apportons une observation remarquable par l'existence de bradycardie et de prurit. De tels faits ne sont pas si exceptionnels qu'il est classique de le dire et leur existence nous a semblé mériter d'être mise en relief.

La spirochétose ictérigène est, de toutes les maladies infectieuses, celle qui s'accompagne de l'augmentation la plus considérable de l'uréogénèse.

L'hyperuréogénèse est un phénomène primordial : l'hyperazoturie et l'hyperazotémie préictérique le prouvent.

L'état du rein, si important au point de vue *pronostique*, est secondaire au point de vue doctrinal : il intervient pour diriger vers l'une des deux alternatives : excrétion ou rétention de l'urée produite au préalable dans l'organisme.

En pratique, toutes choses égales d'ailleurs, le taux de l'uréogénèse *se calculera quotidiennement d'après l'azoturie en cas de libre excrétion rénale, d'après l'élévation journalière de l'azotémie en cas de blocage rénal.*

L'urée est produite aux dépens de la désintégration des matières albuminoïdes de l'organisme (amaigrissement, asthénie), aux dépens des muscles, notamment, dont la souffrance précoce s'exprime cliniquement par les myalgies, la fonte musculaire; aux dépens du sang ainsi que le marque l'anémie constante et la plus forte teneur en urée des parenchymes où se produit la destruction globulaire.

Cette uréogénèse, témoin de la désintégration tissulaire, est à la base même de la pathogénie de la spirochétose ictérique : dans des cas rapidement mortels, avec un taux croissant de rétention azotée, l'examen histologique peut ne montrer que des lésions minimes.

Si l'on était en droit de conclure de l'anatomie à la physiologie, dans notre seconde observation il semblerait même que l'organisme ait tenté un effort maximum dans la production de l'urée (hyperhépatie) et

dans l'excrétion de ce produit (hypertrophie rénale).

Aussi les faits analogues à celui que nous rapportons viennent-ils confirmer l'opposition absolue que MM. Garnier et Reilly ont signalée entre *l'ictère grave spirochétien*, caractérisé par la réaction hyperplasique du foie et son hyperactivité fonctionnelle, et *l'ictère grave par atrophie jaune et aiguë du foie*, qui réalise le tableau de l'insuffisance hépatique.

Vu Bon à imprimer :

Le Président de Thèse,
GILBERT.

Vu et PERMIS d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris
APPELL.

Vu :

Le Doyen,
ROGER.

BIBLIOGRAPHIE

Nous renvoyons pour les indications d'ensemble aux ouvrages de :

RELLY (*Thèse*, Paris 1919).

A la monographie de :

MARTIN et PETIT (Paris 1919, Masson).

Et aux thèses :

SIX (Paris 1917).

SASPORTES (Paris 1918).

Nous avons également consulté pour nos travaux les articles suivants :

André WEIL. — Azotémie au cours des néphrites chroniques (Paris 1913).

GILBERT, CHABROL et H. BÉNARD. — L'azotémie dans les ictères par hyperhémolyse (*Paris-Médical*, 8 mai 1920).

AMEUILLE. — Azotémie et azoturie dans les ictères infectieux (*Presse Médicale*, 10 avril 1919).

GARNIER et J. REILLY. — Essai de classification des ictères infectieux primitifs (*Presse Médicale*, 13 nombre 1920).

— Les ictères graves primitifs (*Presse Médicale*, 1^{er} novembre 1919).

— La spirochétose ictérigène (*Paris Médical*, 3 mars 1917).

P.-P. LÉVY. — La spirochétose ictérochémorragique (*La Médecine pratique*, octobre 1922).

CHABANIER et FATOU. — Innocuité d'une forte azotémie provoquée par l'ingestion d'urée chez une grande

néphrétique (*Société Française d'Urologie*, mai 1920).

CHAUFFARD. — *Semaine Médicale*, 11 avril 1900.

MERKLEN et LIOUST. — Azotémie des ictères infectieux bénins (*Paris Médical*, 3 mars 1917).

— L'azotémie dans les ictères infectieux (*Société Médicale des Hôpitaux* (24 novembre 1916).

CHABANIER, MARQUEZY, CASTRO-GALHARDO. — La crise d'hyperazotémie, son mécanisme rénal, ses facteurs de gravité (*Presse Médicale*, 25 juin 1921).

P. AMEUILLE. — Production d'urée dans les tissus au cours des nécroses et azotémie consécutive (*Paris Médical*, 3 juillet 1917).

WIDAL, LEMIERRE, ABRAMI. — Ictère grave hémolytique d'origine septicémique (*Société Médicale des Hôpitaux*, novembre 1910).

Imprimerie spéciale de la Librairie Marcel Vigné
13, rue de l'École de Médecine Paris.
